

中国贵州地区因使用含砷量高的燃煤造成的慢性砷中毒

刘杰,¹ 郑宝山,² Vasken Aposhian,³ 周运书,⁴ 程明亮,⁵ 张爱华,⁵ Michael Waalkes¹

1. 美国国家环境卫生科学研究所
2. 中国贵阳中科院地球化学研究所
3. 美国亚利桑那大学分子与细胞生物学系
4. 中国贵州黔西南州地方病防治所
5. 中国贵阳医学院

砷

是一种环境有毒物质。目前，人们正在考虑降低饮用水的含砷水平。人们受到砷暴露的途径并不仅仅限于饮用水。含砷空气及含砷食物也是造成砷暴露的途径。本报告叙述的是中国贵州地区因使用含砷量高的燃煤而造成的砷暴露对健康的影响。该地区的煤经地质演化而含砷量高。普通家庭就在屋内敞开式炉灶中烧煤做饭，并用来干燥收获的庄稼，使得室内空气含砷量极高。空气中的砷元素又可沉积在干燥的食物表面，慢慢渗入食物内部，导致食物含砷量极高。然而，该地区饮用水中的含砷量尚在正常范围内。据估计，这一地区的砷暴露主要来源于含砷食物(50-80%)，空气(10-20%)，水(1-5%)，及煤矿工人的直接接触(1%)。贵州西南地区发现的砷中毒患者至少有3,000名，另有20多万人仍在受到砷暴露的威胁。砷中毒的常见症状为皮肤损伤，包括手和脚的角化症、躯体色素沉淀、皮肤溃烂、皮肤癌等。内脏器官中毒的临床表现也很明显，包括肺部机能障碍、神经疾病、肾毒等。肝肿大的发病率约为20%。肝硬化、腹水、及肝癌是砷中毒后造成的严重后果。中国政府及国际组织正努力改善这一地区的居住条件及煤的供应源，从而保护这一地区人民的健康。关键词：砷，腹水，肝硬化，煤，食物污染，肝肿大，肝癌，皮肤癌。

Environ Health Perspect 110:119-122(2002)[网上发表:2002年1月10日]

因其致癌潜力，无机砷被看作是对世界人口危害最大的有害物质之一。目前，因意见分歧，美国尚未制定出饮用水含砷量的安全标准。人们通过水、空气、及食物接触到不同形式的砷。砷暴露的主要途径包括因吸入砷尘造成的职业性砷暴露以及饮用受砷污染的水而造成的环境性砷暴露。此类暴露已有广泛的文献报道。砷中毒引起的损伤比较具有典型性，包括癌症(*1-5*)。由于地质因素，有些煤的含砷量较高(*6-9*)。煤燃烧时也会将含砷化合物排放到空气中(*1-3*)。然而，目前人们对于日常使用含砷煤对人体健康的影响知之甚少。在本文中，我们简要地介绍了中国贵州省的慢性砷中毒。在这一地

区，普遍使用没有通风措施的炉灶燃烧高含砷量的煤来取暖或干燥粮食。这一做法将大量的砷毒排放到室内的空气中并进而污染食物，构成砷暴露的主要来源。另外，储存在室内的饮用水也可能会受到污染，成为又一个暴露源。这一地区的人口因受到所有各种主要途径(食物、水、和呼吸)的砷暴露，因而是研究砷毒对机体影响的合适人群。许多发展中国家及不发达国家都以类似方式烧煤，因而也可能存在类似的健康问题(*6*)。目前，也作出了各种努力来改善这一状况(*10, 11*)。通过研究此类长期综合性砷暴露引起的砷中毒取得的信息也许可以帮助我们了解砷中毒及其致癌机制，并找到相应对策对此

类中毒进行预防和治疗。

燃烧含砷量高的煤造成的砷暴露

贵州省位于中国西南，煤炭及金属矿藏资源丰富。在有的地区，煤矿经过缓慢矿化变质的地质过程后，煤内含砷量极高(100-9,000 ppm)(*6-9*)—远远高出美国或其它国家的煤的含砷水平(约为10 ppm)(*7-9*)。有的矿藏中煤的含砷浓度高达35,000 ppm(*9*)。含砷煤矿在贵州省的分布与几种地方性慢性砷中毒疾病的发病率是吻合的(图1)。

受影响地区位于气候湿冷的山区高原地区。二十世纪六十年代(1960s)，由于当地自然资源耗竭，木材稀缺，煤因而成了家庭做饭取暖的主要能源。当地居民经常将食物拿到室内挂在炉灶上方烘干。这种敞开式烧煤炉灶没有通风措施(图2)。因此，居室内空气含砷浓度也要比中国的空气质量允许标准高出5-100倍(标准： $3\mu\text{g As}/\text{m}^3$ ，测得值： $20-400\mu\text{g As}/\text{m}^3$ (*6, 10, 12-16*)，即每立方米空气含20-400微克砷)。空气中的砷在被干燥的食物表面形成覆盖层并渗入食物。用作调味品的辣椒和用作主食的玉米一般都采用这种方式进行干燥，因而砷浓度极高

(6, 9, 10, 12-16)。最近,我们用石墨炉原子吸收光谱测定法对1998年采集的用含砷煤烘干的食物样本中的砷、铬、锑、镉的浓度进行了测定,并和煤炭含砷量低的地区采集的类似食物样本进行了比较(表1)。

采用上述方法烘干的辣椒和玉米的砷浓度比普通食物(包括中国的和美国的)要高出30-70倍,但此值比以前报告的数值要低(6, 8, 12-16),可能是因为室内环境已经有所改善。这些数值与最近一次检测的数值很接近(10),表明该地区的居民在日常生活中受到的砷暴露量仍然相当可观。高含砷的煤在各个村庄的地质分布也各不相同,因此各村的煤炭含砷量、挂在没有通风措施的炉灶上方干燥的主要食物中(辣椒和玉米)的含砷量、以及各村村民尿液中的砷浓度之间显著相对应(图3)。

煤中所含其它元素,如铬、锑、镉、氟(6-9, 12-15)等在烘干食物中的浓度也很高,从而使得这一地区的居民同时受到多种重金属的综合暴露。在这一地区,砷暴露通常并发氟中毒(9, 12, 13),使得研究砷中毒反应复杂化。砷与铬、镉、铅及其它重金属共同暴露会使实验动物及培养细胞的砷中毒反应加重(17-19)。这也许是造成这一地区居民肝损伤及肾损伤等严重疾病的原因。很明显

砷是这一暴露条件下的主要无机毒物,但其它重金属的暴露也同时存在,并极有可能加重中毒症状。

在评估砷对健康的不利影响时必须综合考虑总体暴露量(即通过空气、食物、及水等暴露途径进入体内的总量)。在贵州地区,除了靠近煤矿的少数村庄之外,饮用水中的含砷浓度在正常范围(6, 9, 10)。这一地方性慢性砷中毒发病地区的砷暴露源包括食物(50-80%)、空气(10-20%)、水(1-5%)、以及直接皮肤接触(<1%)(6, 8, 10, 14)。在一项实验中,分别用普通煤(砷浓度<45 ppm)和含砷煤(砷浓度约3,200 ppm)将玉米干燥一个星期,然后再将烘干的玉米喂给小鼠。由使用普通煤烘干的玉米喂食的小鼠未出现死亡且生长正常。但是,由含砷量高的煤烘干

的玉米喂食的小鼠在15天内全部死亡,并且出现明显的肠道、肝脏、及肾脏损伤(20)。因此,与通常所见的通过饮用水或因吸入砷尘造成的职业暴露引起的砷中毒不同,这一地区居民的砷暴露是以食物源性为主要途径。当然,10-20%的呼吸暴露也不容忽视。

贵州地区慢性砷中毒患者的临床表现

贵州西南地区自1976年以来确诊的慢性砷中毒患者至少有3,000例(9, 10, 16),其中,仅兴仁一县就有约2,000例(14, 15)。另有6个县大约7万-20万人口因使用含砷量高的煤而受到砷毒威胁(10, 21)。与其它类型的地方性砷中毒相同,皮肤损伤为主要表征。这一地区的居民大约有17%的人患有明显的皮肤损伤症状。手掌和脚掌的表皮角化病以及躯干色素沉积或褪色是常见的临床表现,并被用作确诊慢性砷中毒的诊断依据。在此必须指出,这一地区由砷中毒引起的皮肤损伤有两个独特的特征:一是有的病人皮肤损伤的严重程度已发展成皮肤溃烂(图4),在向皮肤癌发展(6, 10, 13-16);二是由砷中毒引起的皮肤损伤是永久性的。在这一方面,一项20年追溯研究显示,即使已经不在使用含砷量高的煤,或接受二巯基丙醇(DMPS)或二巯基丙磺酸钠(DMSA)的驱砷治疗后,砷中毒的大多数临床表现症状都有明显好转,惟有皮肤的病变没有明显好转(16)。因此,仅用皮肤损伤来判断驱砷治疗的治疗效果或室内环



图2: 将粮食挂在没有采取通风措施的敞开式炉灶上方烘干的传统方法。

表1: 辣椒和玉米中砷及其它重金属的浓度。

组	砷(ppm)	铬(ppm)	锑(ppm)	镉(ppm)
辣椒				
正常(n=3)	0.04 ± 0.01	0.77 ± 0.11	57.2 ± 5.1	48 ± 4.5
烟熏后(n=6)	70.5 ± 40.3	6.18 ± 3.43	171 ± 20	230 ± 85
玉米				
正常(n=3)	0.01 ± 0.00	0.99 ± 0.05	19 ± 1.1	5.1 ± 0.01
烟熏后(n=6)	3.40 ± 0.95	1.78 ± 0.21	26 ± 0.9	20 ± 1.11



图1: 中国西南地区贵州省含砷量高的煤矿的地理分布情况。

境改善效果是不可取的(16)。

地方性砷中毒另一个重要的方面是普遍存在肝脏受损(6, 10, 13-16)。在燃烧含砷量高的煤而造成砷暴露的地区，肝脏受损发病比例要比因饮用水污染而造成砷中毒的地区，如新疆、内蒙古(22, 23)、印度的西孟加拉邦(24)要高。肝脏损害的临床表现为肝肿大、腹痛、厌食、慢性消化不良并伴有门脉高压，血清转氨酶升高或不升高(肝细胞死亡的指征)(6, 10, 14-16)。在煤含砷量高的地区，1992年体检时发现的肝肿大发病率(图5)为37%，1998年超声波检查的发病率约为21%。由砷引起的肝脏受损最严重的病变是肝硬化和腹水。患者一般在明显腹水出现后大约6-12个月后死亡(6, 12, 13)。根据

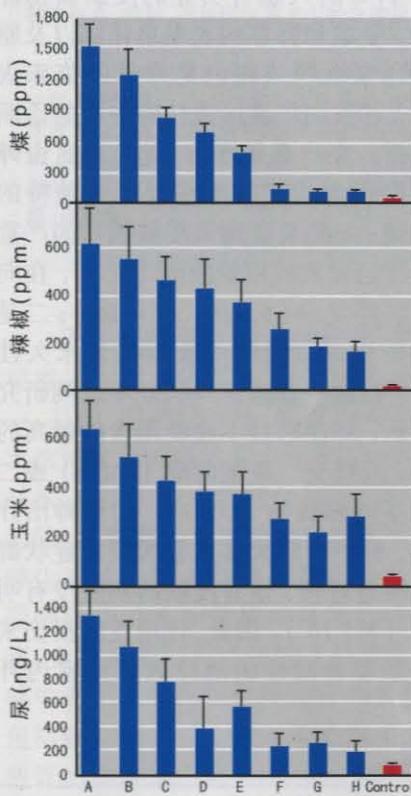


图3：所选择的8个使用含砷量高的煤的村庄(A-H)与使用普通煤的比照村庄之间的煤的含砷浓度、主要食物(玉米和辣椒)含砷浓度、尿液含砷浓度之间存在的关系。[摘自周等人撰写的文章(14-15)]

已有记载，伴有腹水的肝硬化已在这一地区确诊为砷中毒的患者中造成六十多例死亡(6, 10, 12-14, 16)，占兴仁县交乐村砷中毒死亡人数的80%以上(6, 14)。但是，并不是每一次都能确定患者是死于腹水还是死于肝细胞癌，因为死者家属常常会拒绝进行尸体解剖。但在腹腔液体中曾发现肝细胞的癌细胞(6, 13)，并有关于由砷中毒引起肝癌的报道(6, 14)。

由于用DMSA和DMPS进行驱砷治疗在这一地区的患者中并未取得预期疗效，后改用中草药制剂来治疗慢性砷中毒引发的疾病。例如，无论是通过临床表现，还是通过用药前和用药后的肝脏活体解剖样本的组织结构来看，中草药制剂汉丹肝乐对砷中毒引起的肝损伤都有明显疗效(25)。利用用药前取得的肝脏活体解剖样本，我们通过cDNA显微阵列分析(microarray)方法来确定与慢性砷中毒引起的肝脏病变的相关基因表达。结果显示，与过氧化反应损伤、DNA损伤与修复(26)、以及细胞繁殖相关联的基因都呈异常表达。这些发现与长期喂食含砷水达48周或更

长时间的动物肝脏的观察结果以及反复接受砷注射的小鼠的肝脏的观察结果是一致的(27, 28, 29)。这些损伤及异常基因表达很可能发展为瘤变。最近，在慢性砷暴露的大鼠肝脏培养细胞观察到的瘤变(30)以及反复砷注射的小鼠体内观察到的肝细胞的瘤变前损伤一样(29)。

其它由砷引起的中毒症状也很常见。例如，吸入室内空气中所含的砷会引起呼吸道疾病，包括持续的咳嗽、慢性支气管炎、肺余气量和肺活量下降、肺部X光检查异常(6, 10, 13)。神经中毒症状表现为听力丧失、味觉丧失、视力模糊、频发的肢体刺痛和麻木(6, 13)。随着室内空气砷暴露水平增加，角膜炎、泪眼、及视力模糊现象变得更频繁、症状更严重(6, 10, 13)。砷中毒会引起膀胱癌和肾癌已广为人知。但这一地区的砷中毒患者中还未发现膀胱癌和肾癌。具体原因尚不完全清楚，也许其它原因造成的死亡掩盖了砷中毒的长期影



图4：由砷毒引起的表皮角化病发展成皮肤溃烂，最终可导致皮肤癌的发生。

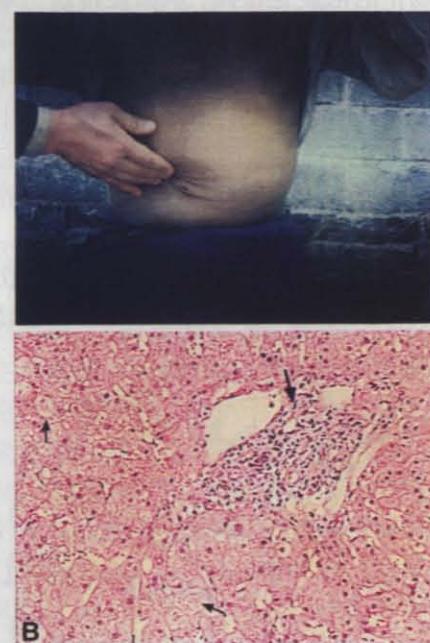


图5：在体检时发现的砷中毒引起的肝肿大(A)和肝脏活体解剖样本中发现的肝组织损伤(B)。小箭头所指为肝细胞变形损伤；大箭头所指为渗透到门静脉周围的炎症细胞[B为hematoxylin and eosin；放大倍数×75；摘自陆等人撰写的文章(26)]。

响。但是，砷中毒症状严重的患者往往尿液浑浊，尿液中蛋白质含量增加及微量元素经泌尿系统异常排泄也显示其肾脏已经受到损伤(21)。我们已经开始了一项更细致的研究来确定这一地区人口中膀胱癌和肾癌的发病情况。

努力改善环境和缓解砷中毒症状

自1976年开始，有关方面就已经开始努力改善这一砷中毒高发地区的公众健康。对于贵州省的砷中毒问题，改善健康状况最好的方法就是通过少用含砷量高的煤来改善室内环境，从而减少来自室内空气的砷暴露(10, 16)。措施包括禁止使用含砷量高的煤，向居民供应含砷量低的煤，并免费加装烟囱。但不幸的是，这些措施未能完全杜绝砷毒的毒害。受影响地区的居民由于经济等原因，常常拒绝使用这些改善环境的措施。由于这一地区在中国属于经济落后地区，最迫切的需求是通过中国政府或国际组织取得财政支持来改善居民总体居住条件。任何计划要想取得成功都必须从当地人口的健康教育入手。最近，有一项计划提出，只要购买3,000个通风良好的炉子来减少室内空气中的砷污染，就可缓解贵州的问题，并且，还可降低儿童患上癌症的风险(11)。

为了对这一地区的慢性砷中毒患者进行治疗，中国政府提供过免费的驱砷治疗。自二十世纪八十年代(1980s)以来，政府已经几次大规模发放过砷螯合剂DMSA和DMPS给当地居民。但是，驱砷治疗的疗效并不持久，且其改善症状，包括肝脏和皮肤损伤等病变的效果并不明显(10, 16)。孟加拉国和印度的西孟加拉邦也存在类似情况。在那里，通过药物治疗慢性砷中毒也只取得了有限的效果(31)。为了弄清砷中毒及

其致癌机理，各方面已经采取行动，一方面加大基础研究的力度，另一方面加紧对各种与砷中毒相关的疾病的治疗。最近，中国政府已采取措施鼓励通过国际合作给那些砷中毒患者提供帮助。但是，慢性砷中毒在使用含砷量高的煤的地区仍是一个不容忽视的问题。要解决这一问题，需要在各个层次开展长期国际合作。这些环境健康问题的解决还有待于对慢性砷中毒进行基础毒理学机理和临床方面的合作性科研。同时，还应采取一些特别措施来保护儿童健康(11)，并为子孙后代营造一个良好的环境。

译自 *Environmental Health Perspectives*
110: 119–122(2002)

参考书目

1. ATSDR. Toxicological Profiles for Arsenic. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999.
2. WHO. Environmental Health Criteria 18: Arsenic. Geneva: World Health Organization, 1981.
3. National Research Council. Arsenic in Drinking Water. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
4. U.S. EPA. Drinking Water Regulations and Health Advisories. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water, 1993.
5. Abernathy CO, Liu Y-P, Longfellow D, Aposhian HV, Beck B, Fowler B, Goyer R, Menzer R, Rossman T, Thompson C, et al. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. *Environ Health Perspect* 107: 593–597 (1999).
6. Zhou DX. Investigation of chronic arsenic poisoning caused by high arsenic coal pollution. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 27: 147–150 (1993).
7. Belkin HE, Zheng BS, Finkelman RB. Geochemistry of coal and endemic arsenism in Southwest Guizhou, China. U.S. Geological survey open file report No 97–496, 1997.
8. Zheng BS, Ding ZH, Huang RG, Zhu JM, Yu XY, Wang AM, Zhou DX, Mao DJ, Su HC. Issues of health and disease relating to coal use in southwestern China. *Int J Coal Geol* 40: 119–132 (1999).
9. Finkelman RB, Belkin HE, Zheng B. Health impacts of domestic coal use in China. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3427–3431 (1999).
10. Zhang AH, Huang XX, Jiang XY, Luo P, Guo YC, Xue SZ. The progress of study on endemic arsenism due to burning arsenic containing coal in Guizhou province. In: Proceedings of the Sixth International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine, 7–10 May 2000, San Juan, Puerto Rico. Montrouge, France: John Libbey Eurotext, Ltd, 2000; 53: 53–55.
11. Aposhian HV. Environmental justice for children of the poor in developing countries: can we fix it? *Med Am* 2: 99–102 (2001).
12. An D, Ho GY, Hu XQ. Chronic arsenic–fluorine intoxication from burning coals with high arsenic and fluorine content [in Chinese]. *Chin J Prev Med* 28: 312–313 (1994).
13. Liu DN, Lu XZ, Li BL, Zhou DX, Li FX, Zheng DH, Wang KH. Clinical analysis of 535 cases of chronic arsenic poisoning from coal burning [in Chinese]. *Chin J Med* 31: 560–562 (1992).
14. Zhou YS, Zhou DX, Zhu SL, Jin DX, Peng JH, Huang SQ. Investigation of arsenic content in food dried by normal coal and high arsenic-containing coal [in Chinese]. *Chin Public Health* 10: 77–79 (1994).
15. Zhou DX, Zhou YS, Zhou C, Jin DX, Peng JH, Lu XZ, Zhu SL, Liu DN, Lu XZ, Zheng BS, et al. Correlation of total arsenic intake and incidence of arsenic poisoning in coal type endemic area [in Chinese]. *Chin J Endem Dis* 13: 215–218 (1994).
16. Zhou YS, Zhou DX, Zheng BS, Yang DQ, Luo ML, Zhang HT, Jin DX, Peng JH, Fan J, Chen J, et al. Epidemiological investigation on coal–burning type of arsenic poisoning in different environments within 20 years [in Chinese with English abstract]. *Chin J Endem Dis* 17: 1–4 (1998).
17. Liu J, Liu Y, Habeebu SM, Waalkes MP, Klaassen CD. Chronic combined exposure to cadmium and arsenic exacerbates nephrotoxicity, particularly in metallothionein-I/II null mice. *Toxicology* 147: 157–166 (2000).
18. Madden EF, Fowler BA. Mechanisms of nephrotoxicity from metal combinations: a review. *Drug Chem Toxicol* 23: 1–12 (2000).
19. Tully DB, Collins BJ, Overstreet JD, Smith CS, Dinse GE, Muntaz MM, Chapin RE. Effects of arsenic, cadmium, chromium, and lead on gene expression regulated by a battery of 13 different promoters in recombinant HepG2 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 168: 79–90 (2000).
20. Zhou YS, Zhou DX, Liu DN, Zhu SL, Zheng BS, Luo XW. Food dried with arsenic–coal is toxic to mice [in Chinese]. *Chin J Endem Dis* 16: 27–28 (1997).
21. Xie Y, Miyamoto H, Kondo M, Koga H, Zhang A, Ohmichi M, Inaba Y, Chiba M. Element concentrations in urine of patients suffering from chronic arsenic poisoning. *Toboku J Exp Med* 193: 101–107 (2001).
22. Wang LF, Liu HD, Lin FF. Endemic arsenism in a village of Xinjiang: epidemiological, clinical and preventive studies for 9 years [in Chinese]. *Endem Dis Bull* 8: 71–79 (1993).
23. Wang LF, Wang SL, Zhu SL, Zhou DX, Zhou YS. Comparison of some clinical manifestations between two types of endemic arsenism [in Chinese]. *Endem Dis Bull* 11: 91–95 (1996).
24. Mazumder DN, Das-Gupta J, Santra A, Pal A, Ghose A, Sarkar S. Chronic arsenic toxicity in West Bengal – the worst calamity in the world. *J India Med Assoc* 96: 4–7 (1998).
25. Lu T, Cheng M-L, Wu J, Deng K-S, Zhou Y-S, Waalkes MP, Liu J. The therapeutic effects of Chinese medicine, Han-Dan-Gan-Le, on arsenic-induced liver disorders in Guizhou, China. *Hepatology* 32: 1370 (2000).
26. Lu T, Liu J, LeCluyse EL, Zhou YS, Cheng ML, Waalkes MP. Application of cDNA microarray to the study of arsenic-induced liver diseases in the population of Guizhou, China. *Toxicol Sci* 59: 185–192 (2001).
27. Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Charkaborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 38: 395–405 (2000).
28. Liu J, Liu Y-P, Goyer RA, Achanzar W, and Waalkes MP. Metallothionein-I/II null mice are more sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected inorganic arsenicals. *Toxicol Sci* 55: 460–467 (2000).
29. Waalkes MP, Keefer LK, Diwan BA. Induction of proliferative lesions of uterus, testes and liver in Swiss mice given repeated injections of sodium arsenite; possible estrogenic mode of action. *Toxicol Appl Pharmacol* 166: 24–35 (2000).
30. Chen H, Liu J, Merrick BA, Waalkes MP. Genetic events associated with arsenite-induced malignant transformation: Application of cDNA microarray technology. *Mol Carcinog* 30: 75–87 (2001).
31. Chowdhury UK, Biswas BK, Chowdhury TR, Samanta G, Mandal BK, Basu GC, Chanda CR, Lodh D, Saha KC, Mukherjee SK, et al. Groundwater arsenic contamination in Bangladesh and West Bengal, India. *Environ Health Perspect* 108: 393–397 (2000).